

NÖVÉNYI SZEREK HELYE A MAI GYÓGYSZERKINCSEBEN

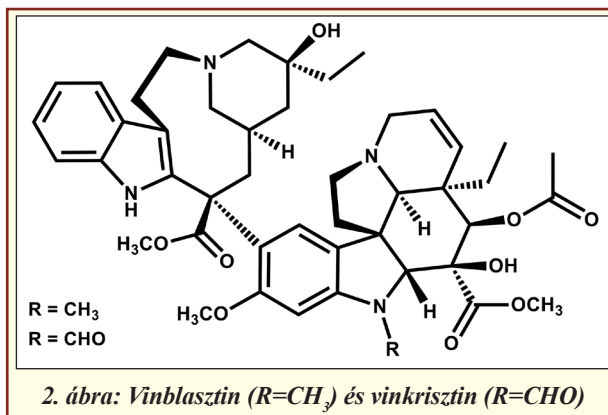
Gyógyszerészet 60. 231-233. 2016.

Catharanthus roseus – vinblasztin

Orbán-Gyapai Orsolya

A világ számos trópusi, szubtrópusi területén előforduló, sok helyen termesztett és a legkülönbözőbb betegségek (pl. menstruációs problémák, emésztési panaszok, magas vérnyomás, diabétesz) kezelésére használt rózsameténg (*Catharanthus roseus* G. Don, *Vinca rosea* L.) (1. ábra) napjainkban főként parkok és kertek rendkívül dekoratív dísznövényeként ismert [1].

Legfontosabb komponensei a Vinca-alkaloidokként emlegetett közel 60 vegyület, melyek közül gyógyászati szempontból legjelentősebbek a vinblasztin és a vinkrisztin. A növény tumorterápia számára történő felfedezése rendkívül érdekes és több ponton is összekapcsolódik a diabétesz kutatásokkal. Az inzulin és a vinblasztin kutatásban egy kanadai testvérpárnak (Clark és Robert Noble) van elvülhetetlen szerepe. Az idősebb testvér J.J.R. Macleod munkatársaként részt vett az inzulin felfedezésében, bár az ezért járó Nobel-díj (1923) odaítélésekor neve sajnos nem került



említésre. Robert Noble később szintén az orvosi pályát választotta, és a diploma megszerzését követően annak ellenére, hogy rákkutatással szeretett volna foglalkozni, mentora (a már korábban említett Macleod) hatására inkább az endokrinológia mellett döntött és a University of Western Ontario kutatójaként a népi gyógyászatban alkalmazott növények hormonháztartásra gyakorolt hatásának vizsgálatával foglalkozott.

A Karib-térségben tradicionálisan cukorbetegség kezelésére használt rózsameténg leveleket egy jamaicai sebész küldte 1949-ben C. Noble-nek, aki továbbította azt öccsének. Akkoriban intenzív kutatások folytak orális antidiabetikumok kifejlesztésére, melyek kiválthatták volna az inzulint. A rózsameténg kivonatának szájon át történő alkalmazása azonban hatástalannak bizonyult, így Noble úgy döntött, hogy a növény vizes extraktumát megpróbálják intravénásan adagolni patkányoknak. A kísérlet során valamennyi állat elpusztult és a boncolás *Pseudomonas* okozta tályogok jelenlétét igazolta. A kutatók számára ismert volt Selye János felfedezése, mely szerint a kortikoid hormonok immunszuppresszáns hatással rendelkeznek patkányokban. Az általuk megfigyelt jelenséget tehát azzal magyarázták, hogy az állatok természetes védekezőképessége sérült, ugyanúgy, mint amikor nagy dózisú kortizolt kaptak, ezért valószínűsítették, hogy a növényben valamilyen kortizolszerű anyag lehet jelen. A lengyel származású vegyészmérnök HC. Robinson, Noble vezetésével vizsgálta a rózsameténg kivonat vércukorszintre gyakorolt hatását, ám pusztán önszorgalomból a kísérlet során sejtszámlálást is végzett. Munkájának köszönhetően fedezték fel, hogy az i.v. adott kivonat jelentős fehérvérsejtszám-csökkenést, granulocitopéniát és csontvelőállomány-csökkenést okozott. A



1. ábra: *Catharanthus roseus* (fotó: Bernáth Jenő)

szintén a kutatócsoporthoz tartozó *CT. Beer* ezt a jelenséget használta fel indikátorként, és mintegy „biológiai követett frakcionálást” végezve izolálták az indolvázis alkaloidok csoportjába tartozó vinkaleukoblasztint, mely később a vinblasztin nevet kapta.

Noble és munkatársai egy 1958-as rákkutatási szimpóziumon mutatták be eredményeiket, melyen jelen volt az Eli Lilly gyógyszergyár egyik képviselője (*IS. Johnson*) is, akinek felkeltette a figyelmét az előadás. *Johnson* feladata egy nagy áteresztőképességű szűrővizsgálat lefolytatása volt, melynek során közel ötezer növényi kivonat, köztük a rózsameténg tumorelles hatását vizsgálták, ami hatásosnak bizonyult. A gyógyszergyár munkatársai később további 60 alkaloidot azonosítottak, köztük a leurokrisztint, mely később a vinkrisztin nevet kapta. A kanadai kutatók szerették volna maguk végezni a klinikai vizsgálatokat, azonban belátták, hogy az Eli Lilly-vel nem versenyezhetnek, így kooperációban folytatták a munkát.

Az állatkísérletek után megkezdődtek a humán vizsgálatok, melynek során Hodgkin-limfómás és limfoszarkómás betegek vinblasztinra adott válaszkiját vizsgálták. Az első vizsgálatok nem jártak sikerrel, számos mellékhatást (pl. gasztrointesztinális vérzést és mentális elváltozásokat) tapasztaltak. A klinikai kutatások ez idő tájt még nem voltak olyan szigorúan szabályozottak, mint napjainkban, nem volt ismert továbbá a Vinca-vegyületek hatásmechanizmusa, és a gyógyszerfejlesztés is sokszor empirikus módon történt. A kemoterápia azonban akkoriban újdonságnak számított, kevés szert alkalmaztak a terápiában (pl. alkiláló szereket illetve folsav antagonistákat), inkább a sugárterápia volt a meghatározó. A hatásosabb és jobban tolerálható szerek iránti igény miatt a Vinca-alkaloidok gyorsan teret nyerhettek. Az Eli Lilly 1961-ben Velbe® (Mo. Vinblastin-Richter®, 1965) néven forgalomba is hozta a vinblasztint, mint új támadáspontú tumorelles szert, de a pontos, sejtszintű hatásmechanizmus ekkor még nem volt ismert. Az első publikációban azt írták, hogy a vegyület „megmérgezi az orsót”, tehát gátolja a sejtszétválást, de a mitotikus orsó felépítése és működése egészen 1965-ig tisztázatlan volt. A Vinca-alkaloidok a mikrotubulusokhoz kötődnek és kétféle mechanizmussal hatnak: a nagy affinitású kötőhelyhez kapcsolódó molekulák megakadályozzák a mikrotubulus növekedését, míg a kis affinitásúhoz kapcsolódva a mikrotubulusok profilamentumokká való széteséséért felelősek. Így az alkaloidok hatására a mitotikus orsó mikrotubulusai nem tudnak növekedni, a sejtszétválás a metafázisban blokkolódik, a kromoszómák normális szegregálódás helyett szokatlan alakzatokat képeznek, vagy a citoplazmában szétszórtan helyezkednek el. A sejtek elveszítik osztódó képességüket, reprodukív értelemben nem tekinthetők életképesnek. A vegyületek neurotoxicitása is ezzel magyarázható, mivel az idegsejtek axonjaiban

lévő mikrotubulusok a neuronok működésében fontos szerepet játszó anyagok szállításában vesznek részt.

1963-ban Oncovin® (Mo. Vincristin-Richter®, 1972) néven a vinkrisztin is forgalomba került, gyermekkori leukémia kezelésére. Annak ellenére, hogy a két vegyület csak minimálisan különbözik egymástól, a két szer tumorelles és mellékhatás spektruma jelentősen eltér. Míg a vinblasztint elsősorban urotheliális és tesztikuláris tumor esetén, kombinációban alkalmazzák, addig a vinkrisztint főleg a limfoid rendszer malignus folyamataiban és a pediátriában használják. A vinkrisztinnak kumulatív neurotoxicitást tulajdonítanak, így erősebb neurális mellékhatásokat (pl. perifériás neuropátia, szenzoros és motoros zavarok, paraesthesia, reflexkiesés) okoz. A gyermekeket kevésbé érinti a vinkrisztin okozta neurotoxicitás, mivel a szer szervezetből történő kiürülése esetükben gyorsabb, mint a felnőtteknél, így akut limfoblasztos leukémiában a mai napig első vonalbeli szerként adandó. Alkalmazzák még rabdomioszarkóma, Ewing szarkóma, neuroblasztóma és Wilms tumor esetén is [2–4].

A két vegyület nagyon alacsony koncentrációban van jelen a növényben (a vinblasztin 0,01%, a vinkrisztin 0,0003%), így hamar világossá vált, hogy szükség lesz félszintetikus és szintetikus előállításukra, valamint további származékok előállítására. Ebben a kutatásban a Richter Gedeon Vegyészeti Gyár – akkori néven Kőbányai Gyógyszerárugyár – munkatársai élen jártak. A vállalat kutatói – *Szász Kálmán* és *Jovanovits Karola* vezetésével – 1965-66-ban egy teljesen újszerű izolálási eljárást dolgoztak ki, majd 1971-ben a vinkrisztin előállításával értek el átütő eredményt. Ezt a módszert azóta többen módosították, de az eljárás lényegi kidolgozása a Richter kutatóinak az érdeme. A Richter kereskedelmi lehetőségeit és sikereit az alapozta meg, hogy mindkét biszindol-alkaloid előállítására önálló, szabadalommal védett eljárással rendelkezett. A gyár már 1972-ben elkezdhetette, és ma is folytatja a vinkrisztin exportját az Egyesült Államokba. A Richter kutatói és kooperáló partnerei a *Catharanthus*-alkaloidok kutatása-fejlesztése során mintegy 35 szabadalmi bejelentést tettek [5].

Napjainkban a vinorelbin (Navelbine®) az egyetlen orálisan adható, szintetikus származék, amely kisebb mértékben hat az axonokban található mikrotubulusokra, így csak ritkán okoz perifériás neuropátiát. Indikációi között szerepel a nem-kissejtes tüdőkarcinóma és a metasztatizáló emlőkarcinóma, amikor az antraciklin- és taxántartalmú kemoterápia eredménytelen.

A legújabb szintetikus származék, a vinflunin (Javlor®) 2009-ben centralizált forgalomba hozatali engedéllyel került piacra előrehaladott vagy metasztatikus urotheliális karcinómában szenvedők számára, és akkor alkalmazható, ha az esetükben korábban

használt platinatartalmú szerekkel végzett kezelés hatástalannak bizonyult.

A tradicionálisan cukorbetegség kezelésére alkalmazott *C. roseus* napjainkban inkább tumorellenes hatású vegyületeiről ismert. A növényből elsőként izolált két anyag, a vinblasztin és a vinkrisztin a terápiában alkalmazott vegyületek azon ritka csoportjába tartozik, amelyek módosítás nélkül kerültek forgalomba, és amelyeket mind a mai napig alkalmaznak a terápiában. További félszintetikus és szintetikus származékaikat pedig a legkülönbözőbb tumorok kezelésére használják. A vinblasztin felfedezésének érdekessége, hogy a Canadian Cancer Society *R. Noble* felfedezésének tiszteletére alapította a Noble Prize-díjat,

amelyet olyan kutatók nyerhetnek el, akik jelentős eredményt értek el a rákkutatásban.

IRODALOM

1. Ross, I. A.: *Medicinal Plants of the World*. (Humana Press, Totowa, New Jersey, 1999).
2. Duffin, J.: *Can. Bull. Med. Hist. = Bull. Can. d'histoire la médecine* 17, 155–92 (2000).
3. Cragg, G. M., Kingston, D. G. I., Newman, D. J.: *Anticancer Agents from Natural Products*. (2005).
4. *Onkofarmakológia*. (Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2009).
5. Csontos, J. et al.: *A Richter Gedeon Rt. 100 éves története (1901-2000)*. (Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2001).

ORBÁN-GYAPAI O.: *Catharanthus roseus – vinblastine*

SZTE GYTK Farmakognóziai Intézet – Szeged, Eötvös u. 6. – 6720

2016-ban is folytatódik az SZTE Gyógyszerésztudományi Kar kötelező szinten tartó továbbképzése a

„Hét Csillagos Gyógyszerész”

Az elmúlt évek során tapasztalt megnövekedett érdeklődésre tekintettel az őszi Szent-Györgyi Napok rendezvénye mellett

2016. május 6-8. között is megrendezésre kerül a

„Hét Csillagos Gyógyszerész”

A 2016. első félévi program tematikája a GYOFTEX rendszer kötelező szinten tartó továbbképzések menüpont alatt elérhető.

Várjuk a kollegák jelentkezését.